

JOSÉ OTTO REUSING JUNIOR

**MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES EM
ARTRITE REUMATÓIDE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para
conclusão do Curso de Medicina.**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2002

JOSÉ OTTO REUSING JUNIOR

**MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES EM
ARTRITE REUMATÓIDE**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para conclusão do Curso de
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edson José Cardoso
Professor Orientador: Dr. Udson Piazza
Co-orientador: Dr. Ivânio Alves Pereira**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2002**

Reusing Junior, José Otto.

Manifestações extra-articulares em artrite reumatóide / José Otto Reusing Junior. – Florianópolis, 2002.

51p.

Orientador: Udson Piazza.

Co-Orientador: Ivânio Alves Pereira.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Manifestações extra-articulares. 2. Artrite reumatóide. 3. Epidemiologia
I. Manifestações extra-articulares em artrite reumatóide.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, sujeitos fundamentais e razão principal da pesquisa.

Aos meus pais, José Otto Reusing e Olívia Reusing, e irmãs, Denise Reusing e Solange Liebl, pelo permanente suporte físico e emocional, sempre com tanto afeto, sem os quais não haveria como chegar aqui.

Aos meus “irmãos” de morada: Patrícia Pacheco de Andrade, Nadya Giselle de Almeida Silva, Marco Aurélio Daltoé Garbelotto e Vitor Mateus Daltoé Garbelotto, pela força, companhia e ajuda.

Aos colegas próximos de internato e grandes amigos, Giórgia Coelho Lauriano, Alexandre Sawada Viegas, Simone van de Sande Lee, Maria Luiza da Nova, Glycério Assis Pereira Neto e Sabrina Stefanello, aos quais tanto devo. Futuros médicos com enorme caráter, dedicação e competência.

A todos os colegas de turma, companheiros do dia-a-dia.

Aos eternos amigos que tanto me fizeram feliz e crescer, Maria Alicia Castells, Kariny Larissa Cordini, Leonardo Santos, Ana Paula Ditzel, Carlos Fernando Collares.

A todos os companheiros do Calimed e do movimento estudantil em geral, engajados na luta por uma sociedade mais justa, responsáveis pela mais importante escola que tive na vida e por tantas boas experiências.

Aos funcionários do SAME/HU, pela disponibilização dos prontuários.

Aos professores (e verdadeiros mestres) comprometidos com a nossa formação e com a transformação do ensino.

Aos médicos do Serviço de Reumatologia do HU/UFSC, em especial à dra. Adriana Fontes Zimmermann, que me possibilitaram a obtenção dos dados para o estudo.

E por fim, aos meus orientadores, dr. Udson Piazza e dr. Ivânio Alves Pereira, pelo incentivo, orientação e exemplo.

SUMÁRIO

RESUMO v

SUMMARY vi

1. INTRODUÇÃO 1

2. REVISÃO DE LITERATURA 4

3. OBJETIVO 23

4. MÉTODO 24

5. RESULTADOS 28

6. DISCUSSÃO 37

7. CONCLUSÕES 42

8. REFERÊNCIAS 43

NORMAS ADOTADAS 48

APÊNDICES 49

RESUMO

A Artrite Reumatóide, doença auto-imune crônica e sistêmica, atinge cerca de 1% da população, e sua causa ainda é desconhecida. Alguns fatores estão associados a doença mais grave, com importante incapacidade funcional e aumento da mortalidade: fator reumatóide (FR) positivo, erosão articular e baixo grau funcional precoces, presença de manifestação extra-articular (MExA). Os objetivos deste trabalho foram fazer uma revisão de literatura sobre as MExA e descrever características clínicas e demográficas e a frequência de MExA em 171 pacientes com AR atendidos por reumatologistas do Hospital Universitário em Florianópolis, entre julho/2000 e dezembro/2001. Foi um estudo transversal, cujos dados foram obtidos retrospectivamente da análise de prontuários. Eram do sexo feminino 77,8% dos pacientes. A idade média no diagnóstico inicial de AR era de 47,3 anos, e o tempo médio de doença foi de pelo menos 6 anos (variação de 0 a 32,5 anos). Do total, 39,2% pacientes apresentaram MExA, sendo que os nódulos reumatóides subcutâneos foram a mais freqüente. Os acometimentos pulmonar, cardíaco, oftálmico, cutâneo, neural, hematológico e renal também foram encontrados. Houve associação estatisticamente significativa entre: presença de MExA e doença com 11 anos ou mais de evolução, presença de MExA e FR positivo, sexo masculino e nódulos subcutâneos, sexo masculino e acometimento pleural. Comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, obesidade e osteoporose foram comuns. A frequência dos achados foi semelhante à descrita em literatura. Muitos dos achados indicam grupos de pacientes que tendem a ter AR com mau prognóstico.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease, affecting 0,8% of the population, and its cause is unknown. Some factors are associated with severe disease, leading to important functional disability and excess mortality: positive rheumatoid factor, early erosions and low functional class, extra-articular manifestations (ExRA). The aim of this study was to make a review of the literature on ExRA and to describe clinical-demographic features and the frequency of ExRA in 171 patients with RA who attended to the rheumatology service of the Hospital Universitário in Florianópolis, between July/2000 and December/2001. Data were retrospectively analyzed from the medical records. 77,8% of the cohort were female. Mean age at initial diagnose of RA was 47,3, and mean time of disease's duration was at least 6 years (range from 0 to 32,5 years). 39,2% had developed ExRA once, and the most frequent was subcutaneous rheumatoid nodules. Pulmonar, cardiac, ocular, skin, neural, hematological and renal involvement were also present. Anemia, osteoporosis and gastrointestinal involvement were not considered. Significant association was found between: ExRA and long-standing disease (>10 years), male sex and subcutaneous nodules or pleural features, seropositive rheumatoid factor and ExRA. Co-morbidity was common, mainly hypertension, diabetes, obesity and osteoporosis. The frequency of features was similar to those found in literature. Many of these identify groups of patients with poor prognosis RA.

1. INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença auto-imune crônica e sistêmica caracterizada por sinovite envolvendo principalmente as articulações de mãos e punhos, de forma simétrica e persistente, podendo levar a deformidades.¹ Estima-se que sua prevalência seja 1% da população.^{2, 3} Para o diagnóstico de AR são utilizados os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), 1987 (Apêndice 1).⁴

Sua causa ainda é desconhecida, entretanto tem-se conseguido avanços quanto ao conhecimento da sua patogênese. Sabe-se que a interação de vários fatores – genéticos, do hospedeiro e ambientais – pode levar ao desenvolvimento da doença. Alguns dos mecanismos propostos são: resposta imunológica e inflamatória desencadeada por infecção, polimorfismos genéticos ou combinação de fatores genéticos, auto-imunidade mediada por anticorpos e células T, desregulação da produção de citocinas pró-inflamatórias e a transformação da sinóvia em tecido celular invasivo – o *pannus*.⁵ O resultado do dano irreversível da cartilagem pelo processo inflamatório é a perda da função articular.

A importância da doença se dá principalmente pela considerável morbidade e mortalidade. Ela é responsável por mais de 9 milhões de consultas médicas nos Estados Unidos, e mais de 250.000 hospitalizações por ano.⁶ A incapacitação física devido à AR gera uma grande perda econômica e emocional e pode ter um impacto profundo na dinâmica familiar.⁷

A AR é associada ainda a um aumento da mortalidade. Raros pacientes morrem diretamente dela, como por instabilidade cervical (pela subluxação atlanto-axial), vasculite visceral ou efeitos-colaterais das drogas utilizadas no tratamento. O aumento da mortalidade na maior parte dos pacientes com AR é por doenças coexistentes, principalmente doenças cardiovasculares, infecção e insuficiência renal.⁷ O risco de morte prematura por comorbidades está associado à severidade da artrite. Diversos estudos têm demonstrado que a expectativa média de vida se reduz em 7 anos nos homens e 3 anos nas mulheres com AR, quando comparados com a população geral.⁸

Apesar da artrite ser a manifestação clínica central da doença, muitas vezes acompanhada de fadiga, dor, fraqueza, perda de peso, febre e linfadenopatias, há ainda manifestações em

outros órgãos, ditas “extra-articulares”.^{2, 9-11} Por este acometimento sistêmico, muitos têm usado o nome de “Doença Reumatóide” ao invés de artrite reumatóide.³

As manifestações extra-articulares (MExA) são evidenciadas em 10-30% dos pacientes com AR. Geralmente estão associadas a fator reumatóide positivo, pior prognóstico e a maior atividade da doença, especialmente na presença de vasculite, amiloidose e fibrose pulmonar. Ocorrem tipicamente anos após o diagnóstico de artrite reumatóide num paciente, causando elevada morbidade e piora da qualidade de vida e levando a um aumento ainda maior da mortalidade pela doença.⁹

As principais MExA são: nódulos reumatóides (pele, pulmão, miocárdio), serosites (pleurite, pericardite, derrames), vasculites (ulceração, infartos digitais, mononeurites), glomerulonefrite, síndrome de Felty (neutropenia, infecção), anemia, neuropatias, osteoporose, síndrome de Sjögren secundária, doença pulmonar intersticial.⁹⁻¹²

Não há classificação consensual para esses acometimentos extra-articulares, podendo ser classificados em manifestações intrínsecas da artrite reumatóide, complicações de inflamação crônica e doenças auto-imunes secundárias.⁷

Apesar de bem descritas, a prevalência e a incidência de muitas MExA não são exatamente conhecidas. Há diferenças inevitáveis entre estudos feitos em hospitais e outros baseados na comunidade, sendo que aqueles tendem a incluir pacientes com AR mais grave e, portanto, com maiores taxas do que estes. Outros fatores incluem a intensidade da procura por essas MExA e a duração do seguimento após o diagnóstico da doença. Comumente o envolvimento extra-articular é assintomático, levando a uma grande variação entre estudos clínicos e post-mortem.⁷ Além disso, é reconhecida a grande variabilidade dos tipos e frequências de MExA em diferentes populações. Por exemplo, elas são bastante incomuns em chineses do sul da China e indianos com AR.^{13, 14}

Duas grandes questões envolvem o estudo da artrite reumatóide atualmente. A primeira é com relação à causa, não descoberta, como já exposto. Os tratamentos mais efetivos – com as drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DARMD) – atuam sobre os mecanismos inflamatórios, podendo por vezes alterar o curso da doença, mas nenhum abolindo a causa ou prevenindo-a.²

O objetivo final do tratamento da AR é a prevenção ou controle do dano articular com perda funcional e diminuição da dor. Para este controle recomenda-se o uso de DARMD, especialmente o metotrexate. Outras drogas imunossupressoras também são utilizadas em

algumas situações, além do uso de corticosteróides e antiinflamatórios não-esteroidais (AINE). São necessárias ainda medidas não-farmacológicas para o manejo da AR, como a educação e fisioterapia.⁶

O segundo ponto é sobre os fatores preditivos do curso da doença. Não se sabe exatamente quais pacientes com diagnóstico inicial de AR evoluem para formas brandas e que remitem após um certo tempo e nem quais desenvolverão um quadro grave, com manifestações extra-articulares, maior letalidade e que necessitem de tratamento agressivo precoce para tentar estancar a evolução da doença.^{11, 12, 15-17}

Não existem estudos das manifestações extra-articulares (MExA) ou de sua prevalência na população brasileira¹⁷ ou especificamente de Florianópolis. Algumas dessas manifestações poderiam prever a gravidade da doença.⁷

Por ser o Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) centro de referência regional e estadual, e por não existirem estudos que descrevam o perfil clínico de pacientes com AR nele atendidos, este trabalho foi realizado.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. EPIDEMIOLOGIA DA ARTRITE REUMATÓIDE

A AR é uma doença comum descrita em todos os grupos étnicos, sem limites geográficos. A prevalência da doença tem varia de 0,3 a 2,1% entre os países e etnias.^{8, 2} As mulheres são afetadas aproximadamente três vezes mais freqüentemente que os homens.⁸ A prevalência aumenta com a idade e a diferença entre os sexos diminui na faixa etária mais avançada, sendo que 80% de todos os pacientes desenvolvem a doença entre as idades de 35 e 50 anos.⁸ A incidência anual média é estimada em 2 a 4/10.000 da população adulta.^{2, 5, 18}

Não há grandes diferenças aparentes de prevalência quando são consideradas as temperaturas climáticas comuns. Os sintomas dos pacientes tendem a piorar em estações úmidas, apesar da severidade ou evolução da doença não se alterarem.⁸ Altas taxas de prevalência são encontradas em populações de índios norte-americanos, finlandeses e alemães ocidentais; e menores em japoneses, chineses, africanos ao sul do Saara e negros caribenhos.⁸ Um estudo multicêntrico brasileiro, conduzido em 1993 e com base populacional, revelou as seguintes prevalências de AR do adulto em amostras de macro-região: Belém 1,0%, Natal 0,57%, Brasília 0,5%, Campinas 0,6% e Curitiba 0,2%.¹⁷

Dados de concordância de AR em gêmeos sugerem que a doença tem etiologia multifatorial com significativa contribuição tanto de fatores genéticos como ambientais.² A associação com alguns genes de antígeno leucocitário de histocompatibilidade (HLA) pode, até certo ponto, explicar a variação geográfica da prevalência da doença e sua gravidade.² A predisposição das mulheres à AR indica uma influência hormonal e de fatores reprodutivos. Paridade, amamentação e o uso de hormônios exógenos também têm sido implicados na suscetibilidade à doença.¹

2.2. PATOGÊNESE DA ARTRITE REUMATÓIDE

Não se sabe a causa exata da Artrite Reumatóide.⁹ O conceito atual é de que a inflamação sinovial e a destruição articular resultam de interações celulares complexas. Provavelmente o início da AR se dá por um processo antígeno-específico mediado por linfócitos T.¹⁹

O agente/antígeno desencadeador do processo não foi definido, mas poderia ser um retrovírus, um produto bacteriano ou um outro organismo. Em um hospedeiro suscetível – que tenha um haplotipo de HLA apropriado, entre outras características genéticas – há uma resposta precoce de célula-T que produz citocinas, as quais recrutam outras células inflamatórias, incluindo neutrófilos, macrófagos, linfócitos B e células-T de memória com uma gama de especificidades antigênicas. Uma vez estabelecida a doença, muitos modelos existem para explicar a perpetuação da sinovite crônica, alguns bastante divergentes, porém concordantes quanto ao início do processo.²⁰

Inicialmente as células-T CD4 são ativadas por células apresentadoras de antígenos – como células dendríticas, macrófagos, linfócitos B, condrócitos ou fibroblastos –, em cuja superfície estão moléculas do HLA classe II associadas a peptídeos de antígenos que vão se ligar a receptores específicos nas células T-CD4.²⁰

Então estas células CD4+ ativadas ativam os monócitos-macrófagos e células-B. Os três tipos celulares, especialmente os macrófagos, elaboram dentro da sinóvia inflamatória uma diversidade de citocinas, incluindo IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IFN- γ , GM-CSF, TGF- β , TNF- α e TNF- β . Simultaneamente e estimulados pelas citocinas, condrócitos e fibroblastos sinoviais (sinoviócitos) secretam proteases e elastases, levando à destruição tecidual. Ainda não foi esclarecido completamente como interagem todos esses elementos.²¹

Então a sinóvia na AR é marcada pela expansão da população celular da camada íntima e grande infiltração de células-T e B e macrófagos. Dentro da articulação reumatóide os produtos de macrófagos e fibroblastos são abundantes, enquanto os de células-T estão em baixa concentração. As próprias citocinas são responsáveis por regular e perpetuar muitos aspectos da AR, incluindo a produção das já mencionadas metaloproteinases, recrutamento de novas células à articulação, expressão de pequenas moléculas mediadoras inflamatórias e proliferação celular. A cronicidade da AR – em todos os modelos propostos – parece envolver complexas interações entre fibroblastos, macrófagos e células-T.¹

Quinze a 20% dos irmãos gêmeos monozigotos são concordantes para a AR, o que representa um risco pelo menos quatro vezes maior do que os gêmeos dizigotos, estes com risco semelhante ao de irmãos não-gêmeos. Isso reforça o componente genético na etiologia.

O produto dos genes DR, DP e DQ do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) formam moléculas HLA da classe II. Moléculas de HLA são proteínas transmembrana que se ligam e apresentam peptídeos de antígenos aos linfócitos T. A molécula HLA-DR, um dos principais fatores genéticos na etiologia da AR, é composta de duas cadeias, uma cadeia α não-variável e uma cadeia β (B) altamente variável².

Variações alélicas na molécula HLA-DR refletem, portanto, diferenças nos aminoácidos da cadeia B, com as principais alterações ocorrendo nas três regiões hipervariáveis da molécula. Cada uma das moléculas HLA-DR que se associa à AR possui uma sequência idêntica ou muito semelhante de aminoácidos (QKRAA ou QRRAA) na terceira região hipervariável da cadeia B da molécula – o chamado epítipo compartilhado.⁹

O HLA-DR4 está fortemente associado com a AR em diferentes populações e grupos raciais, embora em algumas populações também tenha sido encontrado aumento da frequência do HLA-DR1. Ambos apresentam o epítipo compartilhado, o que confere maior suscetibilidade ao indivíduo para desenvolver a doença.^{9, 22}

As manifestações da AR também foram associadas ao fenótipo do HLA. Assim, doença precocemente agressiva, positividade para o fator reumatóide e manifestações extra-articulares são mais frequentes em pacientes com os subtipos de HLA-DR4 DRB1*0401, DRB1*0405 ou DRB1*0404; e evolução mais lenta com DRB1*0101 (HLA-DR1). A presença concomitante de DRB1*0401 e DRB1*0404 parece aumentar o risco de doença articular agressiva e extra-articular. Em relação a esses achados, tem sido sugerido que a genotipagem dos pacientes com AR poderia dar informações significantes do prognóstico da doença.^{2, 20, 23}

Um estudo em Campinas com pacientes caucasóides detectou a presença do HLA-DR1 em 26,2% dos pacientes com AR, comparada a 11,1% dos controles, conferindo um risco relativo de 2,8 ($p < 0,05$). Nesse mesmo estudo, os casos positivos para DR4 estavam predominantemente associados a um subgrupo de pacientes caracterizados por doença agressiva, incluindo erosão óssea, altos níveis de fator reumatóide e pior grau na classificação funcional, porém sem correlação com a presença de manifestações extra-articulares (correlação esta presente em estudos estrangeiros).²³

Estimou-se que genes fora do complexo HLA também contribuam em parte para a suscetibilidade à AR. Seriam genes que controlam a expressão do receptor a antígeno nas células T e das cadeias pesadas e leves de imunoglobulinas.²

Além de uma associação entre o desenvolvimento de AR e os genes do MHC, parece haver uma predisposição genética também ao desenvolvimento de certas reações tóxicas induzidas por medicamentos usados no tratamento. Por exemplo, a presença do alelo HLA-DR3 (DRB1*0301) é altamente associada ao desenvolvimento de efeitos colaterais à terapia com ouro, incluindo proteinúria, trombocitopenia, e talvez erupção cutânea. Em geral, nenhuma associação foi observada entre o tipo HLA e a resposta à terapia.²

Uma grande variedade de auto-anticorpos são produzidos na AR. Aproximadamente 70% dos pacientes têm Fator Reumatóide (FR), que são anticorpos antiglobulina direcionados contra a fração Fc de IgG humana. O FR constitui uma ferramenta importante no diagnóstico e também relacionado a alguns padrões prognósticos, apesar de não ser específico para AR. Uma forma de FR com menor afinidade e estruturalmente diferente está presente também em outras doenças auto-imunes, infecciosas crônicas, hepáticas e linfoproliferativas. Um indivíduo com AR e presença de FR é dito ter “AR soropositiva”. O FR está implicado no aumento da apresentação de antígenos/imunocomplexos, agregados de IgG na sinóvia, ligação cruzada e estabilização de IgG de baixa afinidade, crioprecipitam e induzem à vasculite.²⁰

O *pannus* é um tecido celular sinovial invasivo e de reparação funcionalmente inadequado.⁵ O *pannus* causa erosão da cartilagem, dos ossos, ligamentos e tendões. Numa fase crônica, ocorre anquilose fibrosa da articulação.¹²

2.3. ASPECTOS CLÍNICOS

A característica principal da artrite reumatóide é a poliartrite (sinovite) crônica e simétrica que afeta principalmente as mãos e os pés, apesar de qualquer membrana sinovial poder ser envolvida. É uma doença inflamatória sistêmica, também caracterizada por serosite, nódulos reumatóides e inflamação vasocêntrica (vasculite), entre outras manifestações extra-articulares, detalhadas adiante.²⁰

O diagnóstico de AR é clínico, e comumente são utilizados os Critérios Revisados de 1987 do *American College of Rheumatology* (ACR, antiga *American Rheumatism*

Association) para classificação da AR, com sensibilidade de 91,2% e especificidade de 89,3%. Estes incluem: presença de rigidez matinal, artrite de 3 ou mais articulações, artrite de articulações de mão, artrite simétrica, nódulos reumatóides, fator reumatóide positivo e alterações radiográficas. A presença de pelo menos 4 dos 7 critérios é suficiente para diagnóstico.⁴

O início da doença é geralmente insidioso, estabelecendo-se em semanas a meses. Os sintomas iniciais podem ser sistêmicos ou articulares. Alguns começam com queixas inespecíficas, como fadiga, mal-estar, emagrecimento, febre baixa, dor muscular difusa, e posteriormente envolvimento articular, de tendões e outras estruturas periarticulares.³

A dor e a rigidez articular passam então a dominar o quadro. A rigidez matinal dura pelo menos uma hora, até que o edema e os produtos inflamatórios intra-articulares sejam absorvidos para a circulação com a mobilização. A artrite não é migratória, e a seguir ocorre atrofia muscular em volta das articulações afetadas. Depressão e ansiedade também afetam o paciente e costumam acentuar os sintomas. Por fim, deformidades articulares e incapacidade funcional, em maior ou menor grau. Em 8 a 15% dos pacientes a instalação do quadro é aguda.²⁰

As principais articulações acometidas são as metacarpofalangianas (MCP), interfalangianas proximais (IFP) e punhos (PP). Outras juntas bastante afetadas pela sinovite incluem cotovelos, ombros, articulações têmporo-mandibulares, coluna cervical, quadril e joelhos.^{11, 24}

Alguns padrões incomuns de início podem ocorrer. Um deles é a doença de Still do adulto, que tem sido publicada como uma entidade distinta²⁰, em que o quadro clínico lembra a forma de início sistêmico da artrite reumatóide juvenil. Outro padrão é o chamado reumatismo palindrômico, que eventualmente evolui para AR, e caracteriza-se por episódios de artrite não-destrutiva ou periartrose, de rápido início e remissão, com recorrências ao longo de 6 meses.²⁵

2.4. MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES DA ARTRITE REUMATÓIDE

Segue descrição das manifestações extra-articulares da artrite reumatóide (MExA), divididas por órgãos e aparelhos.

2.4.1. NÓDULOS SUBCUTÂNEOS (REUMATÓIDES)

É um dos achados característicos da AR, ocorrendo em pelo menos 25% dos pacientes e, neles, o fator reumatóide está quase sempre presente em altos títulos no soro. Porém sua incidência varia de forma inexplicada geograficamente e entre diferentes etnias.²⁰

Ocorrem mais comumente em superfícies extensoras de antebraços e cotovelos, especialmente no processo do olécrano. No entanto, podem ser encontrados em qualquer tecido subcutâneo, em especial sob pontos de pressão, em tendões e ossos e sobre os pés, joelhos, escalpe, nádegas, tornozelos e dorso. Podem também ser encontrados na parede abdominal, coração, laringe, pulmões e pleura, cápsula esplênica, peritônio, olho, nariz, pavilhão auricular e tuberosidade isquiática.

Histologicamente são compostos de 3 zonas. A zona central consiste de fibras de tecido conjuntivo necrótico e é envolvida pela camada média. Esta consiste de histiócitos, fibroblastos e monócitos, os quais estão em arranjo radial formando uma paliçada. A zona externa é composta primariamente de tecido inflamatório de granulação, com fibroblastos, células plasmáticas e linfócitos.^{26, 27}

Apesar do processo de formação do nódulo ser desconhecido, Ziff propôs uma sequência de eventos. Inicialmente haveria trauma em pequenos vasos sanguíneos com acúmulo de imunocomplexos de FR, ativando monócitos/macrófagos, os quais secretam fatores quimiotáticos e resultam na mobilização de um grande número de macrófagos. Estas células ativadas secretam também pró-coagulantes que levam à deposição de material fibrinóide, e ainda agentes citotóxicos, proteinases e collagenases que causam necrose tecidual. A formação da paliçada é uma consequência do recrutamento de células e interação com fibrinóide e fibronectina depositados nas margens da área de necrose.^{7, 27}

Os nódulos são geralmente indolores; podem constituir um problema estético e às vezes interferir funcionalmente. Uma complicação incomum é a ruptura da pele sobrejacente com descarga do conteúdo. Isso resulta numa “fístula reumática” e pode requerer excisão.

Os nódulos subcutâneos são evidenciados na maioria das vezes pelo exame físico, sendo critério diagnóstico de AR. Algumas lesões nodulares podem ser confundidas com nódulos reumatóides: tofos gotosos, nódulos amiloidosos, gânglios, cistos sebáceos, nódulos xantomatosos, carcinoma basocelular, e outros processos granulomatosos.

Em geral o aparecimento de nódulos reflete o nível de atividade da doença e acompanha uma evolução mais grave. Doença erosiva, vasculite necrotizante, outras manifestações e menos remissões são classicamente associadas à presença dos nódulos.²⁷ Por outro lado, apesar de menos comum, a dissociação entre nódulos e sinovite é reforçada pela observação do aparecimento de nodulose difusa enquanto a sinovite melhora devido o tratamento com metotrexate

Os nódulos podem regredir durante o tratamento com DARMD. Infiltração de corticosteróide dentro do próprio nódulo pode diminuir o tamanho dele. Entretanto, o tratamento específico é geralmente desnecessário.¹

2.4.2. ENVOLVIMENTO OCULAR

As manifestações oftálmicas da AR são: ceratoconjuntivite “sicca”, episclerite, esclerite, ceratite, úlcera marginal de córnea, escleromalácia perforante, dentre outras. Não tem sido relacionada uveíte com artrite reumatóide do adulto.²⁰

Ceratoconjuntivite sicca ou mesmo síndrome de Sjögren secundária é a condição mais comum que afeta o olho na AR, ocorrendo em até 17 (10-35) por cento dos pacientes. Ocorre uma sensação de secura, queimação ou “areia” e é causada pela exocrinopatia que reduz a secreção da glândula lacrimal, podendo resultar em lesão de córnea e conjuntiva. A condição pode ser confirmada por uma teste de Schirmer, com corantes como rosa bengala e fluoresceína ou pela ausência de resposta reflexa ao estímulo nasal. O tratamento é sintomático, através da reposição do filme lacrimal com lágrimas artificiais. Em casos resistentes pode-se tentar oclusão cirúrgica dos ductos lacrimais, entre outras alternativas.

O diagnóstico diferencial de um paciente que se apresenta com o olho vermelho inclui episclerite e esclerite; uma pronta avaliação e tratamento são essenciais para prevenir a perda da visão. Ambas as condições estão fortemente associadas com outras manifestações sistêmicas e doença nodular.^{26, 28}

A episclerite se correlaciona com a sinovite ativa, e pode ser nodular, localizada ou difusa na apresentação, ocorrendo na zona entre a conjuntiva e a esclera. Portanto é mais superficial. Apesar de sensível, geralmente o olho não é doloroso. Essa forma quase sempre não altera a acuidade visual e é um problema tipicamente leve, auto-limitado. O tratamento com corticosteróide tópico é suficiente.

Esclerite, entretanto, é uma complicação que afeta a visão e aparece agudamente como um olho vermelho e doloroso, freqüentemente associado com vasculite ativa em outras partes do corpo. É menos comum que a episclerite e em 70% das vezes é bilateral; o acometimento pode se estender ao nervo óptico. A esclerite anterior é a mais comum e quando agressiva pode envolver a espessura completa do globo, com necrose e afinamento da parede da esclera. A esclerite posterior costuma ocorrer junto com a anterior, e é mais difícil de ser reconhecida. Esclerite isolada pode responder a terapia com AINE. Porém, em casos mais graves, imunossupressão com altas doses endovenosas de metilprednisolona é necessária; bons resultados têm sido obtidos também com ciclofosfamida ou ciclosporina associada.

Uma possível complicação grave da esclerite não tratada é a perfuração da esclera, condição denominada de escleromalácia perfurante.

A inflamação da córnea – ceratite – pode acontecer sozinha ou como parte de uma escleroceratite geral, e tende a acompanhar a ocorrência de vasculite. O paciente refere turvação visual junto com eritema e dor, ou mesmo o desconforto pode ser mínimo. O exame com lâmpada-de-fenda revela um sulco marginal, tipicamente no limbo inferior, ou alterações mais avançadas como infiltrado inflamatório branco e inflamação adjacente da conjuntiva ou esclera. A córnea pode gradualmente se “fundir” centralmente com perfuração e subsequente perda da visão; nessa situação o tratamento urgente é essencial. É importante excluir a possibilidade de que seja infecção. O tratamento varia desde bandagem com lente de contato, excisão da conjuntiva adjacente à úlcera, até terapia imunossupressora, principalmente se esclerite coexistente.^{1,26}

São importantes também os efeitos da terapia da AR sobre o olho, particularmente com corticosteróide, sais de ouro e antimaláricos. Os corticosteróides tendem a aumentar a pressão intra-ocular, precipitando glaucoma, e o uso crônico pode causar catarata subcapsular posterior, podendo ser necessário tratamento cirúrgico. O ouro pode se depositar na córnea ou na conjuntiva com o uso prolongado, e raramente pode produzir conjuntivite pseudomembranosa. Cloroquina e hidroxiclороquina podem causar retinopatia ou ceratopatia, e é recomendada revisão oftalmológica (fundoscopia e de campos visuais) a cada 12 meses de uso.⁶

2.4.3. VASCULITE

A vasculite da AR geralmente ocorre em pacientes com longa evolução da doença, 10 anos ou mais. Os homens são mais comumente afetados e pode não haver relação temporal com sinovite ativa. Esses pacientes tendem a ter maior destruição articular, nódulos reumatóides e altos títulos de FR. Vasculite subclínica também ocorre, porém com significado incerto a longo prazo.²⁶

São reconhecidos três padrões principais de vasculite reumatóide:

- (1) vasculite isolada periungueal por endarterite digital com proliferação da íntima, manifestando-se como infartos puntiformes nas cutículas, gangrena digital;
- (2) venulite e arterite de pequenos vasos caracterizada por rash e outras erupções cutâneas, púrpura ou úlceras de membros inferiores;
- (3) arterite necrotizante de pequenas e médias artérias, com envolvimento de órgãos internos (mesentérico, de artérias cerebrais e coronárias) e nervos periféricos (inflamação da *vasa nervorum*), se apresentando como uma neuropatia periférica sensorial ou mononeurite multiplex.⁷

A vasculite de pequenos vasos também está intimamente associada com muitas das outras manifestações clínicas vistas na AR, sendo o evento inicial na formação dos nódulos reumatóides.

As lesões arteriais agudas são mediadas por imunocomplexos; nas lesões mais crônicas o fibrinogênio tem papel de destaque. Níveis elevados de moléculas de adesão como ICSM-1 e ICAM-1 são encontrados na circulação de pacientes com vasculite reumatóide.

As lesões mais comuns são mesmo os infartos digitais/periungueais, cuja frequência é de 15% em homens e 5% em mulheres com AR. Em pacientes atendidos em hospitais pode chegar a 34% dos homens.¹ Não é comum a progressão dessa vasculite localizada, considerada benigna, para a vasculite reumatóide sistêmica. Esta ocorre em menos de 1% dos pacientes com AR.

Úlceras de pernas da AR geralmente são multifatoriais. As úlceras vasculíticas são reconhecidas clinicamente por serem lesões dolorosas, profundas e de instalação súbita. Ocorrem mais em locais não associados à ulceração por estase venosa. Lesões cutâneas incomuns incluem pioderma gangrenoso e eritema *elevatum diutinum*.

A vasculite digital isolada não requer terapia específica, mas o paciente deve ser acompanhado de perto, pois pode haver vasculite sistêmica ou outras manifestações extra-articulares não identificadas, havendo pior prognóstico.

Como a vasculite reumatóide sistêmica está associada à significativa morbidade e mortalidade, regimes imunossupressores devem ser instituídos precocemente. Corticosteróides sozinhos não conseguem conter a vasculite e alterações bruscas nas suas doses podem estar implicadas na sua patogênese. O tratamento de escolha é a associação de ciclofosfamida com corticosteróide, seja contínuo ou em pulsos intermitentes. Outras drogas também podem ser usadas, como clorambucil, metotrexate ou ciclosporina; as duas últimas são indicadas mais para vasculite leve. Há estudos não controlados com resposta eficaz à imunoglobulina intravenosa.⁷

O fenômeno de Raynaud também está relacionado à AR.

2.4.4. ENVOLVIMENTO PULMONAR

Inclui pleurisia, nódulos parenquimatosos, envolvimento intersticial e de vias aéreas. Vasculite reumatóide pulmonar é rara. O envolvimento pulmonar é mais freqüente em homens, com AR soropositiva de longa data e com nódulos subcutâneos, mas pode também ser evento conseqüente ao tratamento da AR.^{29, 30}

O envolvimento pleural é a manifestação pulmonar mais comum da AR, com prevalência menor do que 5% (em estudos *post-mortem* é de 40-75%) e pode ser concomitante a qualquer uma das outras manifestações. O derrame pleural costuma ocorrer junto com artrite ativa, mas pode precedê-la. O diagnóstico é geralmente feito com radiografia torácica, por serem freqüentemente pequenos e assintomáticos, resolvendo em semanas ou meses. É comum serem bilaterais, e o líquido é um exsudato asséptico, com baixos níveis de glicose (<20 mg/dl), frações de complemento baixas, desidrogenase láctica elevada (>1000 U/l) e FR presente. Na análise citológica são encontrados macrófagos alongados, gigantes e multinucleados, e *debris* celular típico. Se o derrame pleural for grande ou sintomático, a toracocentese está indicada.

Nódulos reumatóides também ocorrem nos pulmões, quase sempre assintomáticos, com maior freqüência na periferia dos lobos superiores e médio e com diâmetro que varia de milímetros a vários centímetros. Podem ser múltiplos ou únicos e apresentar cavitação central – o que pode complicar com infecção e pneumotórax. São identificados em menos de 1% das

radiografias de tórax, porém são mais evidentes se utilizada a tomografia torácica. Sua presença pode preceder o quadro de artrite e a importância está no diagnóstico diferencial com uma neoplasia associada.

A síndrome de Caplan ocorre em pacientes com pneumoconiose (sílica, asbesto, carvão) e AR, especialmente em mineradores. Caracteriza-se pela nodulose pulmonar, também na periferia dos pulmões, vistos como opacidades de 0,3-5cm de diâmetro à radiografia e com tendência a cavitação e calcificação, podendo se tornar confluentes e progredir para fibrose nodular. Acredita-se que o FR aumente a reação granulomatosa à sílica. Histologicamente as lesões são diferentes das encontradas na pneumoconiose isolada.^{26,29}

Através da radiografia, o diagnóstico de doença pulmonar intersticial (DPI) pode ser feito em 1-5% dos pacientes com AR. O padrão clássico é reticular, retículo-nodular ou em favos-de-mel nas bases pulmonares. Em contraste, 40% dos pacientes têm alterações em provas de função pulmonar, espirometria (padrão restritivo, aumento da VEF₁/VC) e capacidade de difusão de CO. O acometimento é melhor detectado pela tomografia computadorizada com cortes finos. A apresentação clínica e o curso da fibrose pulmonar na AR são semelhantes aos da fibrose pulmonar idiopática. A perda importante da função pulmonar é incomum, entretanto hipertensão pulmonar pode se desenvolver secundariamente. O lavado bronco-alveolar pode revelar alveolite linfocítica ou inflamação neutrofílica; aquela não necessita de tratamento. Quanto à patogênese, há relação com padrões HLA específicos (DRB1 e talvez B40), uso de tabaco e alguns fenótipos de α -1-antitripsina. O tratamento ainda é controverso, mas terapia imunossupressora constitui a escolha principal.^{26, 29}

Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) é um tipo de pneumonia intersticial bem descrita na AR e que se apresenta como quadro agudo ou subagudo. A terapia é com corticoesteróide, geralmente há boa resposta e bom prognóstico, ao contrário da bronquiolite constrictiva que também pode ocorrer. O diagnóstico somente pode ser confirmado por biópsia.

A bronquiectasia é considerada um tipo de acometimento de vias aéreas da AR. Alguns estudos encontraram bronquiectasias em 25-30% dos pacientes assintomáticos, através da investigação com tomografia computadorizada helicoidal. Pode preceder o quadro de artrite. Em uma das hipóteses, a bronquiectasia está implicada na patogênese da AR pela estimulação antigênica.⁷

O tratamento da AR com metotrexate pode causar uma pneumonite intersticial em 2-5% dos pacientes, se apresentando com dispnéia, tosse seca e às vezes com febre, podendo ser fatal; o diagnóstico diferencial inclui infecção (inclusive por germes oportunistas), BOOP e doença pulmonar intersticial. Apesar de difícil, o diagnóstico deve ser confirmado, uma vez que o metotrexate é uma droga modificadora de doença valiosa no tratamento da AR. É recomendada atenção especial em pacientes com doença pulmonar de base que iniciam terapia com a droga.¹

2.4.5. ENVOLVIMENTO CARDÍACO

As manifestações cardíacas da AR refletem o processo sistêmico que afeta vários órgãos, incluindo serosite, amiloidose, vasculite e formações nodulares. O processo aterosclerótico é acelerado e há aumento do risco de doença isquêmica do coração; não se sabe se isso é devido ao próprio processo inflamatório ou à terapia com corticosteróide. Pode haver acometimento pericárdico, das válvulas e raiz da aorta e miocárdio. A detecção dessas alterações é aumentada com o uso de ecocardiografia, mesmo em pacientes assintomáticos.³¹

O envolvimento pericárdico é semelhante ao pleural. A pericardite pode evoluir para pericardite constrictiva (que é rara) na qual o uso da tomografia computadorizada é importante para diagnóstico. Derrames pericárdicos assintomáticos são mais comuns, sendo detectados pela ecocardiografia em cerca de 25% dos pacientes com AR. Se ocorrerem sintomas, o uso de AINE é geralmente suficiente para a resolução do quadro.

A doença do miocárdio pode se apresentar como insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou como insuficiência diastólica isolada. Podem ser causadas pela presença de nódulos, lesões granulomatosas ou amiloidose envolvendo o miocárdio. A vasculite de artéria coronária – rara – ocorre como parte da vasculite reumatóide sistêmica; a insuficiência coronariana pela aterosclerose é mais comum.^{3, 31}

Lesões valvares, principalmente espessamentos, são detectados em até 30% dos pacientes, mas geralmente não significativos. Pode haver prolapso de valva mitral e insuficiências aórtica e mitral. Lesões nodulares em valvas ocorrem infreqüentemente, mimetizando vegetações de endocardite bacteriana. A endocardite bacteriana é uma complicação muito rara da doença valvar reumatóide, apesar da freqüente imunossupressão.²⁰

A presença de nódulos pode causar também anormalidades na condução elétrica do coração, como bloqueios de ramo ou até átrio-ventricular total ao eletrocardiograma. O tratamento é feito com antiarrítmicos.⁷

2.4.6. MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS

O trato gastrointestinal é relativamente poupado na AR. Vasculite até pode ocorrer, porém é rara. As manifestações mais comuns são conseqüentes à terapia da AR. Úlcera péptica induzida por AINE, especialmente na concomitância de corticoterapia, é comum. Sempre que houver anemia ela não deve ser prontamente considerada por inflamação crônica, devendo-se investigar úlcera, pois esta é muitas vezes assintomática.

Úlceras aftosas orais podem acompanhar as crises de atividade da artrite, ser conseqüência da síndrome *sicca* ou efeito colateral da terapia com metotrexate.

Anormalidade de testes de função hepática são comuns na AR. Pode haver infiltração gordurosa difusa pela doença inflamatória sistêmica, ou mais raramente infiltração amilóide. Fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase podem se elevar pela resposta de fase aguda da inflamação. O metotrexate é rotineiramente monitorado pelas transaminases hepáticas, as quais podem ter aumento discreto também por AINE.⁷

2.4.7. ENVOLVIMENTO RENAL

Comprometimento renal clinicamente significativo pela AR é incomum. Muitas vezes ocorre insuficiência renal nesses pacientes por causa de comorbidades. A manifestação mais comum é a microalbuminúria, que se correlaciona com atividade inflamatória. Em um estudo, quando realizada biópsia em pacientes suspeitos de doença renal, o achado mais comum foi o de glomerulonefrite mesangial (40%), principalmente naqueles com hematúria; outros achados foram glomerulonefrite membranosa e amiloidose, a última se apresentando principalmente como síndrome nefrótica³².

O potencial nefrotóxico dos AINE e de DARMDs é bem conhecido, particularmente com ouro e D-penicilamina (havendo proteinúria), mas também com ciclosporina (hipertensão e elevação da creatinina sérica).^{7,25}

2.4.8. MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Ocorrem de formas distintas. Mononeurite multiplex e manifestações do sistema nervoso central (crises convulsivas, meningite asséptica e acidente vascular encefálico) são decorrentes de vasculite reumatóide sistêmica, como já exposto. Compressão de nervos pelo *pannus* é relativamente comum, e síndromes do impacto por nódulos e amiloidose são menos freqüentes. A subluxação atlanto-axial é encontrada radiologicamente em 30 por cento dos pacientes com AR erosiva grave, e pode produzir mielopatia cervical, apesar de poder ocorrer envolvimento de outros níveis da coluna ou discite.²⁵

Neuropatia sensorial distal leve e neuropatia sensorimotora severa (mononeurite múltipla) ocorrem pela arteriopatia da vasa nervorum, com desmielinização. Na primeira os pacientes se queixam de parestesias, disestesias ou sensação de queimor nos pés; ao exame a sensibilidade está diminuída. Na mononeurite, pode haver fraqueza distal simétrica dos membros, além de diminuição da sensibilidade.

A síndrome do túnel do carpo (STC) é a neuropatia por compressão mais comum, produzindo parestesia dolorosa na distribuição do nervo mediano, particularmente à noite. O teste de Phalen e o sinal de Tinel são relativamente sensíveis e específicos, mas estudos de condução nervosa podem ser necessários para o diagnóstico. A compressão do nervo ulnar (no cotovelo), do nervo tibial posterior (síndrome do túnel do tarso) ou do ramo interósseo posterior do nervo radial também é descrita. Opções de tratamento incluem: talas, injeção de corticosteróide no local de compressão, liberação cirúrgica do nervo. De maneira geral, os sintomas melhoram com a melhora da sinovite.

A articulação atlanto-axial depende da integridade do ligamento transversos para não subluxar e resultar em estreitamento do canal medular; doença erosiva pode destruir o ligamento. São utilizados índices radiológicos para identificar subluxação significativa. O quadro clínico inclui: dor, fraqueza de neurônio motor superior, hiper-reflexia, sinal de Babinski; trauma ou flexão súbita da articulação afetada pode ser fatal. Para estabilização da coluna cervical, deve ser utilizado colar cervical e fixação cirúrgica quando há sinais piramidais ou dor intratável.^{7, 26}

2.4.9. ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS

A causa da anemia na AR é multifatorial: a utilização do ferro é dificultada, com diminuição do ferro sérico e da concentração de transferrina; inflamação crônica, que aumenta

a síntese de ferritina e lactoferrina, com retenção de ferro no sistema retículo-endotelial; baixo nível de eritropoetina; aumento da destruição de hemácias. Outros fatores também podem estar envolvidos, como comorbidades que causam anemia (incluindo perda sangüínea) e anemia induzida por drogas utilizadas na AR. Em geral, o grau de anemia se correlaciona com a atividade e o grau de inflamação articular, e costuma ser normocrômica e normocítica.^{1,7}

A trombocitose é um achado freqüente na doença ativa, correlacionando-se com o número de articulações envolvidas por sinovite e também com manifestações extra-articulares. A trombocitose da AR não predispõe a um risco aumentado de evento trombótico.¹

A trombocitopenia é rara; ocorre relacionada à síndrome de Felty ou a droga.¹

Eosinofilia acompanhando a AR é associada, algumas vezes, a manifestações extra-articulares, altos títulos de FR, elevação de gama-globulinas e níveis de complemento diminuídos. O ouro pode causar eosinofilia, e complicações pulmonares podem estar relacionadas.^{1,7}

A linfadenopatia na AR ativa é freqüente; linfonodos fibroelásticos, não-dolorosos e móveis costumam ser palpados nas cadeias axilar, inguinal e epitroclear. Não há relação entre o prognóstico e a presença de linfadenopatia, e esta tende a diminuir com o controle da doença.¹

2.4.10. SÍNDROME DE FELTY

É a associação de AR, leucopenia e esplenomegalia, porém esta última pode estar ausente em alguns momentos. Ocorre em cerca de 1% dos pacientes com AR, tipicamente com doença soropositiva, de longa duração e é fortemente associada com HLA-DR4. A doença articular é geralmente quiescente quando a síndrome ocorre. Outras manifestações associadas incluem ulceração de membros, trombocitopenia e FAN positivo. Por causa da neutropenia, a suscetibilidade à infecção é grande, sendo esta a principal complicação. Há também um risco aumentado de 12 vezes de desenvolver linfoma de Hodgkin, comparado aos pacientes com AR sem síndrome de Felty.

É descrita ainda uma variante da síndrome: uma desordem linfoproliferativa crônica de células-T com grandes linfócitos granulares, neutropenia e esplenomegalia, que ocorre geralmente em idosos e no início do curso da AR, com contagem total de leucócitos normal ou aumentada.

A terapia principal para a síndrome de Felty consiste no aumento do número de neutrófilos, sendo mais efetivo o uso de metotrexate, fatores de crescimento hemopoiéticos, carbonato de lítio e esplenectomia.^{7, 20}

2.4.11. AMILOIDOSE

Amiloidose secundária pode raramente complicar uma AR de longa evolução. O diagnóstico é feito por biópsia. Muitos órgãos podem ser acometidos, sendo o envolvimento renal o mais comum e grave. Neste, o achado mais comum é de proteinúria, podendo causar síndrome nefrótica. Outros órgãos são: trato gastrointestinal, fígado, baço, linfonodos, tireóide, paratireóide, hipófise, coração, pulmão, bexiga urinária e pele. Não há tratamento satisfatório, e o prognóstico é ruim.^{20, 26}

2.4.12. MANIFESTAÇÕES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

Na AR costumam ocorrer bursites e tenossinovites, complicando com ruptura de tendão. O envolvimento verdadeiramente extra-articular inclui osteoporose, fraturas e fraqueza muscular de diversas etiologias.

Para a ocorrência de osteoporose são importantes a imobilização e a corticoterapia, mas tem-se destacado o papel da ativação de osteoclastos como parte da resposta inflamatória, com perda precoce da densidade mineral. Esta perda se correlaciona particularmente com o nível sérico de proteína-C reativa (PCR). A medida terapêutica mais importante parece ser o controle da doença articular; recomenda-se a profilaxia com bifosfonados, suplementação de cálcio e vitamina D na vigência de corticoterapia.

A osteopatia pelo metotrexate é rara, causando dor óssea, osteoporose e fratura, tipicamente em região distal da tíbia. A ciclosporina também é associada com densidade mineral óssea reduzida.

A fraqueza mais comumente decorre da atrofia muscular pelo desuso, conseqüente à doença articular. Problemas neurológicos também podem estar envolvidos. A miopatia inflamatória é rara na AR, sem padrão específico. A terapia com corticosteróide é a principal causa iatrogênica de atrofia muscular.^{3, 31}

2.4.13. ENVOLVIMENTO DE LARINGE

O acometimento da laringe ocorre por sinovite da articulação crico-aritenóide. As manifestações são disfonia ou alterações fonatórias sutis, dor, disfagia; dispnéia e estridor também podem estar presentes. O diagnóstico pode ser feito com laringoscopia indireta.^{3, 31}

2.5. FATORES PREDITIVOS / MORTALIDADE

Definir a evolução da doença significa descrever acuradamente os últimos efeitos do seu processo. Muitos fatores estão envolvidos. Alguns específicos ao próprio paciente, alguns refletem suas circunstâncias pessoais e outros resultam de efeitos do tratamento. Enquanto que as chances de curar a AR continuam pequenas, avaliações prognósticas objetivam a melhora dos sintomas e a prevenção de incapacidade física ao longo dos anos.^{1, 33} Há algum tempo que a AR deixou de ser considerada como sendo essencialmente benigna.^{34, 35}

Incapacidade física e diminuição da expectativa de vida são consideradas o extremo ruim do desfecho da AR. Esta é a evolução comum da doença grave.³⁶

Algumas características definem AR grave: mais de 20 articulações inflamadas, rápida diminuição da capacidade funcional e erosão articular, elevação de VHS ou PCR, anemia de doença crônica, hipoalbuminemia, FR positivo, presença de MExA.³⁷ Pacientes com AR grave têm pior prognóstico, com aumento da mortalidade.¹

Mulheres mais idosas tem prognóstico menos favorável do que homens jovens. Educação formal, que está relacionada à classe social, também prediz morbidade. Estado funcional inicial ruim com escore HAQ (*Stanford Assessment Questionnaire*) alto indica mau prognóstico. O HAQ é um questionário respondido pelo próprio paciente, que avalia o grau de incapacidade funcional global.³⁸

O FR é outro importante indicador. A evolução é pior nos pacientes soropositivos e melhor nos soronegativos oligoarticulares. O FR do tipo IgA, mas não IgM ou IgG, é associado a prognóstico mais negativo ainda, com AR mais grave e erosiva, presença de nódulos reumatóides e outras MExA.¹⁶ Ocorre em cerca de 15%, e também está mais associado com acometimento de articulações “atípicas” de AR, como interfalangianas distais e sacro-ílicas.²⁵ O tipo de FR pode ser detectado pela técnica de Elisa. A AR soronegativa é, em geral, mais leve e apresenta menos MExA.

A aparição radiológica precoce de erosões sugere doença mais rapidamente progressiva. Marcadores genéticos não têm ainda papel na prática clínica diária. É ainda incerto o valor do HLA-DR4 na predição da evolução, apesar das associações evidenciadas em trabalhos científicos.¹

Medidas isoladas de atividade da doença são fracos preditores da evolução. A combinação de medidas aumenta a acurácia prognóstica. Na AR inicial, a combinação de número de articulações inflamadas, FR do tipo IgM e erosão na radiografia prediz adequadamente a evolução. Por sua vez, o dano erosivo subsequente foi predito por atividade inflamatória intensa, VHS e PCR elevados e FR positivo. A progressão para dano radiográfico pode ser acertada em 80% desses casos.¹

Também foi demonstrado que as erosões radiográficas aparecem principalmente nos 2 primeiros anos da doença. A aposentadoria e fim da atividade laboral ocorre precoce e significativamente em pacientes com AR.³⁹

A AR com presença de FAN é muito frequentemente soropositiva, associada com MExA e síndrome de Sjögren. Nos casos em que o anticorpo anti-Ro está presente (cerca de 3,6%), a síndrome de Sjögren é bastante observada, associada a leucopenia, diminuição dos níveis de complemento e às vezes fotossensibilidade e vasculite.³⁹

A remissão na AR é observada em cerca de 10% dos pacientes. Num estudo, o HLA-DR1 e/ou DR4 estava presente em 41% dos casos que tiveram remissão, comparado a 85% no grupo-controle com persistência de AR ativa. A heterogeneidade clínica parece estar, em parte, ligada ao MHC.³⁹

Quanto à associação com aumento da mortalidade em AR, os principais fatores preditivos são: presença de alto nível sérico de FR, preenchimento de maior número de critérios diagnósticos da ACR (American College of Rheumatology) e principalmente perda funcional (como pelo índice HAQ).^{35, 40-42} Além do nível de educação formal e presença de MExA.⁴¹

As principais causas de morte em um estudo de 2.226 casos de AR foram: infecção em 9,4%, doença renal em 7,8%, e doença pulmonar em 7,2%. A AR foi a causa básica de morte em 5,2% (1% por toxicidade medicamentosa).⁴¹

Num outro estudo clássico sobre a mortalidade na AR, o aumento se deve principalmente às mortes causadas por infecção (particularmente pulmonar), neoplasias linfoproliferativas, pela própria AR e também por doença gastrointestinal. Ainda assim, a maior causa de morte foi a doença cardiovascular.³⁵

2.6. TRATAMENTO

O tratamento deve melhorar os sintomas de AR e permitir uma vida normal para os pacientes. Drogas anti-reumáticas devem também controlar o processo de doença, reduzindo a sinovite inflamatória e o conseqüente dano anatômico, proporcionando melhora funcional. Atingir a remissão da doença requer diagnóstico precoce e instituição de drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DARMD).¹ Apesar da remissão ocorrer infreqüentemente, os pacientes podem se beneficiar de medidas não-farmacológicas: educação, terapia ocupacional, repouso, exercícios e fisioterapia, talas e cirurgia em alguns casos.³⁴

Hoje se considera que todos os pacientes com AR são candidatos à terapia com DARMD. As drogas mais utilizadas são: metotrexate, hidroxicloroquina, sulfassalazina, leflunomide. Outras são utilizadas em situações especiais, como a D-penicilamina, sais de ouro, azatioprina, minociclina, ciclosporina, ciclofosfamida. Drogas mais recentes incluem os agentes biológicos anti-TNF- α : infliximab e etanercept, porém de alto custo.

Os corticosteróides, antiinflamatórios não-esteroidais (AINE), salicilatos e inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 são efetivos para alívio dos sintomas e controle de algumas MExA, mas não têm a capacidade de controlar a progressão da AR.⁶

A avaliação da atividade da doença é feita através de: avaliação do estado funcional, número de articulações inflamadas, VHS, proteína-C reativa, exames radiográficos. Podem ser utilizadas escalas de estado funcional (HAQ e *Arthritis Impact Measurement Scales*), critérios de progressão radiográfica (*score* de Sharp⁴³ e Larsen), e muitos outros índices disponíveis.⁴⁴

O acompanhamento exige avaliação sistemática e regular da atividade da doença, permanente educação e reabilitação, uso de DARMD, em alguns casos uso de corticosteróide sistêmico ou em infiltração local, minimização do impacto da perda funcional e assistência geral à saúde.¹

3. OBJETIVO

Fazer uma revisão de literatura sobre as manifestações extra-articulares da AR.

Descrever características demográficas de pacientes com Artrite Reumatóide (AR) atendidos no HU/UFSC e a relação entre suas MExA com outras características clínicas.

4. MÉTODO

4.1. CASUÍSTICA

Fizeram parte do estudo 171 pacientes com Artrite ou Doença Reumatóide (AR) atendidos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC) no período de julho de 2000 a dezembro de 2001.

Para efeitos de inclusão na casuística foi necessária a ocorrência de pelo menos uma consulta com médico reumatologista no período citado (não necessariamente primeira consulta), nos setores de Ambulatório ou Enfermaria, com menção do diagnóstico de artrite/doença reumatóide no prontuário.

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de Artrite Idiopática Juvenil, doença de Still ou aqueles com idade abaixo de 16 anos no momento do diagnóstico, todos considerados como tendo entidade clínica distinta da AR.¹

4.2. PROCEDIMENTOS

Este é um estudo descritivo conduzido de forma transversal.

Inicialmente foi delimitado um período – julho/2000 a dezembro/2001 – no qual os pacientes que tivessem sido atendidos no HU/UFSC por AR seriam selecionados para o estudo.

Seguindo o critério acima, foram identificados os números de prontuário dos pacientes a partir das agendas de consulta ambulatorial com Reumatologista no HU, em cujo item “Diagnóstico” constava Artrite Reumatóide. Também foi impressa lista de números de prontuário daqueles que, com mesmo diagnóstico, constavam dos arquivos de internação em computador do SAME (Serviço de Arquivos Médicos e Estatística). Ao todo, 703 números de prontuário formaram o grupo.

Os 703 prontuários foram revisados no período de fevereiro a junho de 2002. Destes, apenas 171 preenchiam os critérios de inclusão na casuística do estudo. Dos 532 restantes,

490 de fato não tinham diagnóstico de AR, e sim outros diagnósticos estabelecidos no histórico de consultas reumatológicas do prontuário. Alguns desses 490 pacientes tinham diagnóstico de AR apenas questionado ou diagnóstico de artrite idiopática juvenil. Quarenta e dois prontuários não foram localizados.

Os prontuários dos pacientes selecionados foram revisados, e foi preenchida uma ficha específica de coleta de dados (Apêndice 2). Todos os dados foram coletados por um único autor.

As informações referentes às variáveis número de prontuário, nome, procedência, data de nascimento, sexo e cor foram consideradas conforme descritas no prontuário.

O serviço de reumatologia do HU/UFSC possui 3 médicos reumatologistas, que foram identificados neste estudo pelas letras A, B e C. Foi anotado no protocolo aquele que atendeu o paciente num maior número de consultas/internações.

Foi considerada data de diagnóstico de AR quando ela estava claramente expressa, tenha sido ele realizado pelo próprio reumatologista que atendeu o paciente ou expresso na anamnese como “diagnóstico de AR há x anos”. A data foi anotada em mês/ano, e caso não houvesse citação do mês de diagnóstico, foi considerado o mês 06 (junho – meio do ano). A partir da data de diagnóstico foi calculado o tempo de doença.

Nos casos em que não havia registro da data de diagnóstico inicial de AR, foi utilizada a variável correspondente à data da primeira citação da doença no histórico (“Data de 1º registro”), e a partir desta data foi calculado o tempo mínimo de doença.

Foram anotados todos os resultados de FR e FAN e suas respectivas datas de realização. Apenas foram consideradas as provas de FR realizadas pela técnica do látex; quanto ao FAN, tanto as de células HEp-2 como as de fígado de rato. Todas estas técnicas são satisfatórias para tais investigações em reumatologia.²⁰

O paciente foi considerado com artrite reumatóide soropositiva (FR+) se o exame de FR tivesse dosagem maior do que 50 UI/ml ou titulação maior do que 1:40.

Foram avaliadas as seguintes MExA (presença ou ausência): nódulos subcutâneos, doença pulmonar intersticial, acometimento de pleura, nódulos pulmonares, síndrome de Caplan, doença pulmonar obstrutiva ou de via aérea, vasculite pulmonar, fenômeno de Raynaud, Síndrome de Sjögren, ceratoconjuntivite sicca, episclerite, esclerite, ceratite, escleromalácia perforante, amiloidose, acometimento hepático, Síndrome de Felty, bloqueio cardíaco, pericardite, derrame pericárdico, lesão valvar, vasculite de órgãos internos, eritema, púrpura,

urticária, úlcera cutânea, pioderma gangrenoso, infarto (vasculite) digital, neuropatia periférica, mononeurite multiplex, síndrome do túnel do carpo, subluxação atlanto-axial, outras síndromes de compressão nervosa, acometimento gastrointestinal, glomerulonefrite, síndrome nefrótica, alterações de urinálise indicativas de acometimento renal, pancitopenia, trombocitose, linfopenia, neutropenia e acometimento de laringe. Para aferição do dado, bastava alguma dessas manifestações, ou seus subtipos, estar citado como MExA pelo reumatologista na evolução clínica do paciente. A data da primeira menção foi anotada em conjunto.

Também foram consideradas MExA aquelas evidenciadas por exames complementares ou médico especialista do respectivo aparelho, independentemente de terem sido anotadas pelo reumatologista. Exemplos: derrame pericárdico em laudo de ecocardiografia, bloqueio de ramo em eletrocardiografia, derrame pleural em laudo de radiografia, biópsia com diagnóstico de vasculite, elevação de aminotransferases hepáticas acima de 100 U/l (na ausência de VHB ou VHC, e sem história de uso de droga hepatotóxica, como o metotrexate), proteinúria persistente em urinálises, alterações de hemograma compatíveis com MExA.

Manifestações decorrentes diretamente da medicação em uso, como aumento das transaminases na vigência de terapia com metotrexate, osteoporose e corticoterapia, sangramento gastrointestinal/úlcera péptica/gastropatia e antiinflamatório não-esteroidal, não foram consideradas MExA.

Foram desconsideradas também anemia e eosinofilia, pela grande variedade de possíveis causas que não a própria AR, como: anemia carencial, perda sangüínea subclínica crônica, parasitoses, alergias.

Quando presente, o resultado de radiografia de articulações e a data de realização foram anotados. A variável era a presença ou não de erosão óssea.

Os valores dos exames de velocidade de hemossedimentação na primeira hora (VHS) e proteína-C reativa sérica (PCR) e datas de realização também foram considerados.

Os prontuários foram lidos na íntegra, e as comorbidades, que não doenças agudas e auto-resolutivas, foram também analisadas. Estas comorbidades poderiam ter sido diagnosticadas em consultas ou internações de qualquer especialidade médica. Esta foi uma variável aberta.

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos resultados, foi criado um banco de dados nos programas “Epi Info 6” versão 6.04, CDC/OMS, 2001 e “SPSS for Windows” 10.0.1, SPSS Inc., 1999.

Utilizou-se no estudo dos dados a análise estatística descritiva, com distribuição de frequência de cada variável, baseada em percentagem, média, desvio padrão, intervalo de confiança de 95% e mediana. Foram também testadas associações através do teste do qui quadrado com valor $p < 0,05$ como ponto de corte: fator reumatóide (FR) e manifestação extra-articular (MExA), fator antinuclear e MExA, tempo de doença e MExA, erosão e MExA, FR e nódulos, sexo e tipos de MExA.

4.4. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina em 27/05/2002, com registro CEP 062/02.

5. RESULTADOS

Fizeram parte do estudo 171 pacientes, dos quais 38 eram do sexo masculino (22,2%) e 133 (77,8%) do sexo feminino. A média de idade geral em dezembro de 2001, que corresponde ao fim do período usado como critério de seleção e início do período de coleta de dados, foi de [média \pm desvio padrão] 53,3 (\pm 14) anos, e a mediana 54 anos. Entre as mulheres, a média foi de 52,2 (\pm 13,7) anos, variando entre 21 e 82 anos. Entre os homens a média foi de 57,3 (\pm 14,6) anos, variando entre 23 e 90 anos.

Do total, 117 (68,4%) pacientes possuíam registro da data do primeiro diagnóstico de AR. Para os outros 54 pacientes – dos quais não se tem a data exata de diagnóstico inicial de AR – foram calculados o tempo mínimo de doença e a idade “máxima” ao diagnóstico inicial, a partir da data da primeira referência de AR do paciente.

TABELA 1 – Idade (em anos) no diagnóstico inicial de AR

Idade no diagnóstico de AR	Nº de pacientes (%)	Idade mínima	Idade máxima	Média	Intervalo de Confiança de 95%
A – Idade correta	117 (68,4%)	16,8	87,2	46,7	43,9 – 49,5
B – Idade “máxima”	54 (31,6%)	17,9	72,9	48,7	45,1 – 52,3
Total	171 (100%)	16,7	87,2	47,3	45,2 – 49,7

Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

No momento do diagnóstico inicial de AR ou do seu primeiro registro em prontuário, 43 (25,1%) pacientes tinham entre 41 e 50 anos de idade. A segunda faixa etária mais frequente foi de 51 a 60 anos, em 42 (24,6%) pacientes. Seis pacientes (3,5%) tinham menos de 21 anos e 10 (5,8%) tinham mais de 70 anos no momento do diagnóstico ou primeiro registro de AR.

Em todas as faixas etárias analisadas, houve predominância do sexo feminino. A Figura 1 mostra a distribuição dos pacientes, segundo sexo, em faixas etárias, conforme idade no momento do diagnóstico inicial ou primeiro registro de AR no prontuário.

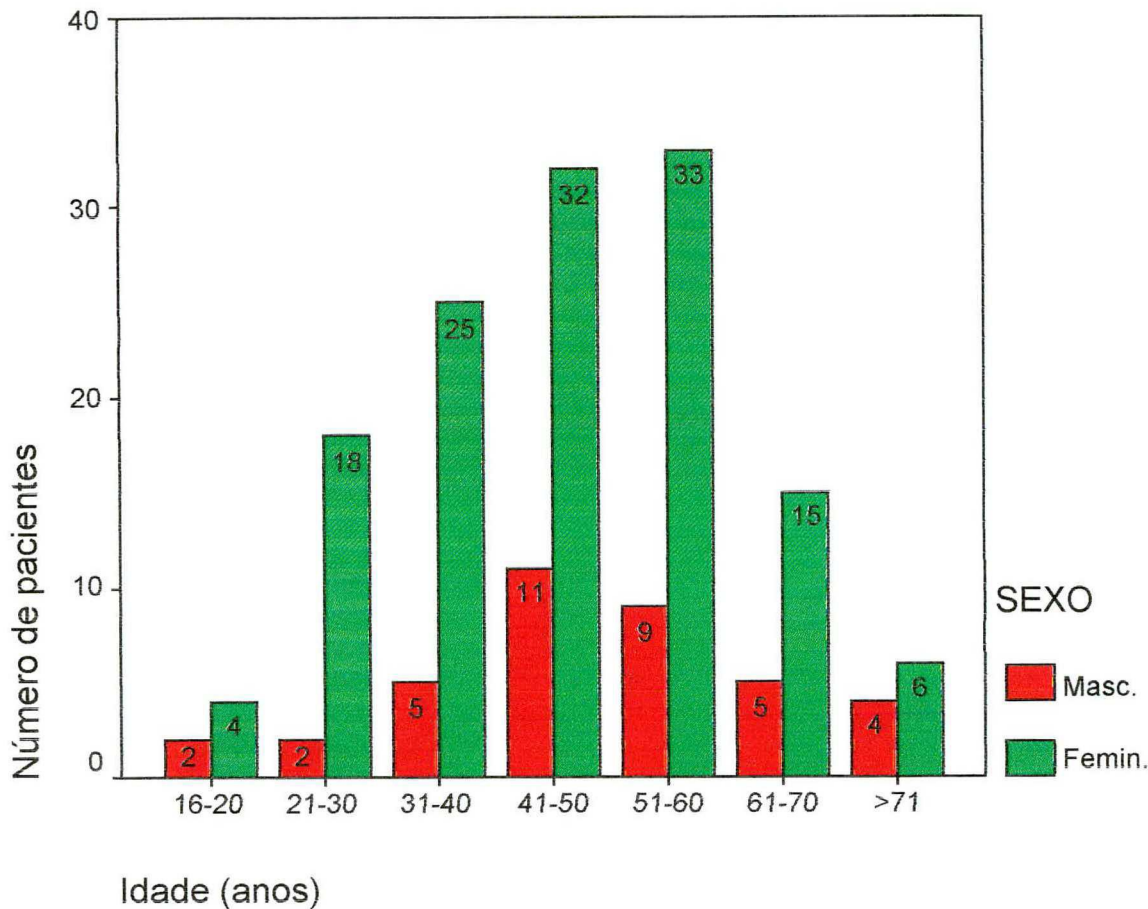


Figura 1 – Número de pacientes por faixa etária no diagnóstico inicial de AR, segundo sexo

O tempo médio de doença foi de pelo menos 6 anos, com intervalo de confiança (IC) de 95% entre 5,1 e 6,9 anos; variando entre 0 e 32,5 anos de doença.

Quanto à cor, 155 (90,6%) pacientes eram brancos, 4 (2,3%) da cor preta, outros 4 da cor parda, 1 (0,6%) da cor amarela; 7 pacientes (4,1%) não têm registro da cor em prontuário.

A procedência de 111 (64,9%) pacientes foi a Grande Florianópolis. Os outros 60 pacientes (35,1%) vinham do interior do estado de Santa Catarina, sendo a cidade de origem mais comum Garopaba – 5 (2,9%) pacientes.

Foram predominantemente atendidos pelo médico reumatologista “A” 48 (28,1%) pacientes; 43 (25,1%) pelo médico “B” e os outros 80 (46,8%) acompanhavam o médico “C”.

Trinta e sete (21%) pacientes tinham registro de internação hospitalar com AR como causa básica ou contribuinte.

Quanto ao fator reumatóide (FR), 56 (32,7%) pacientes tinham AR soronegativa, 91 (53,2%) AR soropositiva e 24 (14%) pacientes não tinham registro do resultado do fator reumatóide ou de sua realização.

Sessenta e sete (39,2%) pacientes tiveram registro de alguma manifestação extra-articular de artrite reumatóide (MExA) na evolução da doença.

A tabela a seguir revela a frequência de pacientes com MExA segundo FR positivo ou negativo. Houve associação entre positividade para o FR e presença de MExA, porém com $p = 0,07$, portanto próximo da significância estatística ($p < 0,05$).

TABELA 2 – Relação entre número de pacientes com e sem manifestação extra-articular de AR (MExA) e resultado de FR

	Com MExA (%)	Sem MExA (%)	Total
FR +	46 (69,7%)*	45 (55,6%)	91
FR –	20 (30,3%)	36 (44,4%)	56
Total	66 (100%)	81 (100%)	147

Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

* no limite da significância estatística, com $p=0,07$

A Tabela 3 mostra a frequência de cada tipo de manifestação extra-articular de AR (MExA) encontrado em número de pacientes e percentagem do total, e em relação ao fator reumatóide (FR).

TABELA 3 – Distribuição das MExA encontradas segundo FR

MExA	FR +	FR -	FR desconhecido	Total (%)
Nódulos subcutâneos	18	6	-	24 (14%)
DPI	4	2	-	6 (3,5%)
Doença pleural	4	-	-	4 (2,3%)
Nódulo pulmonar	1	-	-	1 (0,6%)
Síndrome de Caplan	2	-	-	2 (1,2%)
Bronquiectasia	2	-	-	2 (1,2%)
Fenômeno Raynaud	1	3	-	4 (2,3%)
Disfunção hepática	1	-	-	1 (0,6%)
Bloqueio cardíaco	5	-	-	5 (2,9%)
Doença pericárdica	2	2	-	4 (2,3%)
Síndrome Sjögren 2^{ária}	4	-	-	4 (2,3%)
Ceratoconjuntivite sicca	1	1	-	2 (1,2%)
Episclerite	1	1	-	2 (1,2%)
Esclerite	1	-	-	1 (0,6%)
Rash cutâneo	5	5	-	10 (5,8%)
Urticária	-	1	-	1 (0,6%)
Úlcera cutânea	2	-	-	2 (1,2%)
Pioderma gangrenoso	-	1	1	2 (1,2%)
Infarto digital	2	-	-	2 (1,2%)
Neuropatia periférica	1	1	-	2 (1,2%)
Mononeurite multiplex	1	-	-	1 (0,6%)
STC e/ou STT	2	1	-	3 (1,8%)
Síndrome nefrótica	1	-	-	1 (0,6%)
Alterações de urinálise	5	2	-	7 (4,1%)
Pancitopenia	2	2	-	4 (2,3%)
Trombocitose	2	3	-	5 (2,9%)
Neutropenia	1	-	-	1 (0,6%)
Com MExA	46	20	1	67 (39,2%)
Sem MExA	45	36	23	104 (60,8%)

DPI = doença pulmonar intersticial, STC = síndrome do túnel do carpo, STT = síndrome do túnel do tarso

Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

A Tabela 4 mostra a distribuição dos pacientes pelo tempo de doença, segundo a presença ou ausência de manifestação extra-articular e especificamente de nódulos subcutâneos.

TABELA 4 – Relação entre duração da AR (em faixas de tempo de doença) com MExA e presença de nódulos subcutâneos, em número de pacientes

Tempo de doença	Com MExA*	Sem MExA*	Com nódulos subcutâneos	Total
≤3 anos (%)	20 (25%)	63 (75%)	7 (8,3%)	83 (100%)
4-10 anos (%)	29 (45,3%)	35 (54,7%)	12 (18,8%)	64 (100%)
≥11 anos (%)	17 (73,9%)	6 (26,1%)	5 (21,7%)	23 (100%)
Total	67 (39,2%)	104 (60,8%)	24 (14%)	170

Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

* estatisticamente significativo (p<0,001)

Noventa e três (54,4%) pacientes não têm registro da realização de radiografia de articulações. Dos outros 78 pacientes, cujo resultado de radiografia constava no prontuário, 47 (27,5% do total) apresentavam erosão articular.

Quanto à presença do Fator Antinuclear (FAN, ou anticorpo antinuclear), apenas 58 (33,9%) pacientes tinham registro da realização do exame. Não houve associação estatisticamente significativa entre positividade para o FAN e presença de MExA. A Tabela 5 mostra a distribuição dos pacientes conforme titulação do FAN e presença de MExA.

TABELA 5 – Distribuição dos pacientes conforme titulação do FAN e presença de MExA

FAN	Com MExA	Sem MExA	Total
	n (%)	n (%)	
Desconhecido	36 (21,1%)	77 (45%)	113 (66,1%)
0 (negativo)	26 (15,2%)	22 (12,9%)	48 (28,1%)
1:16	2 (1,2%)	-	2 (1,2%)
1:40	3 (1,8%)	1 (0,6%)	4 (2,3%)
1:160	-	1 (0,6%)	1 (0,6%)
1:256	-	2 (1,2%)	2 (1,2%)
1:320	-	1 (0,6%)	1 (0,6%)

Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

Dentre as doenças crônicas concomitantes dos pacientes – comorbidades –, a mais freqüentemente encontrada foi Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), em 45 (26,3%) pacientes; 25 (14,6%) pacientes tinham registro de terem dislipidemia ou serem obesos. A freqüência das principais comorbidades encontradas está na Figura 2.

No item “Gastropatia / UP” da Figura 2, está incluída a doença do refluxo gastroesofageano; entre as collagenoses, as 3 encontradas faziam parte do complexo polidermatomiosite.

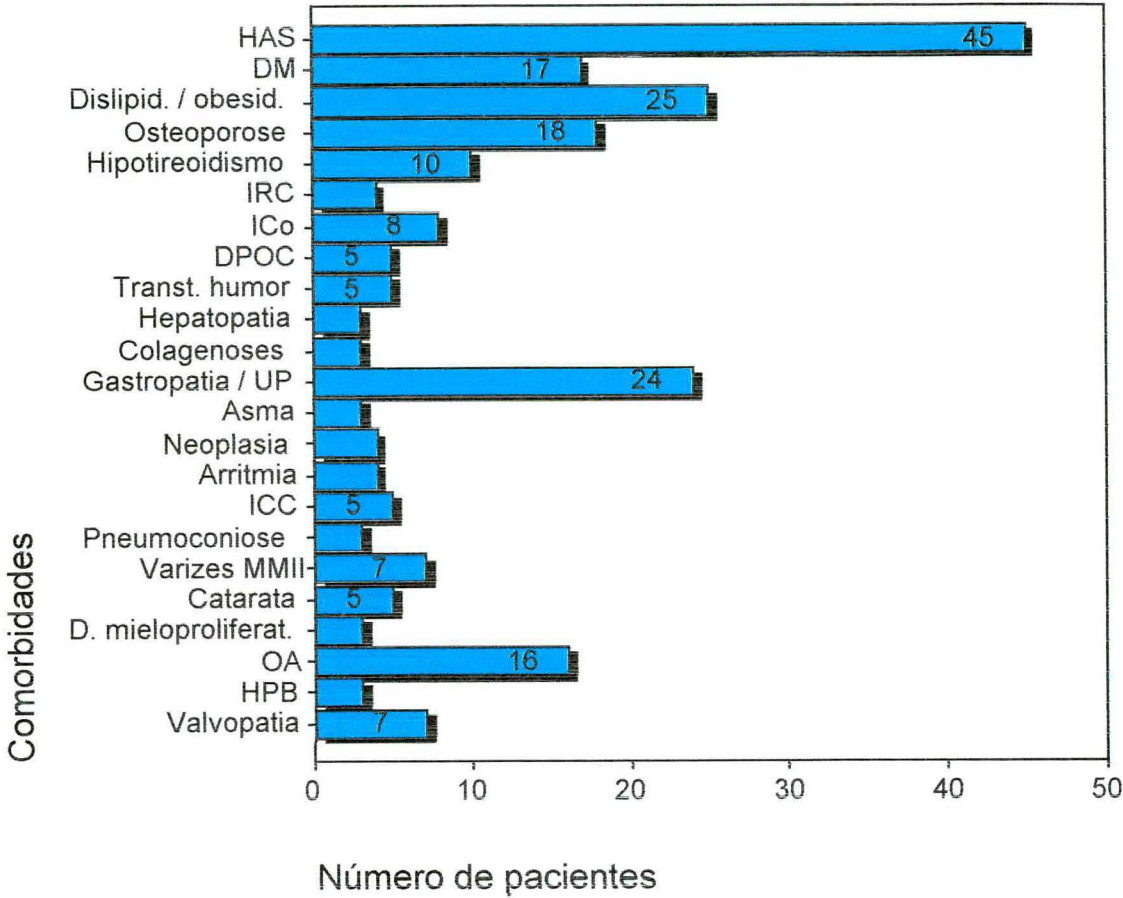


Figura 2 – Número de pacientes por comorbidade

HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = diabetes melitus, IRC = insuficiência renal crônica, ICo = insuficiência coronariana, DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica, UP = úlcera péptica, ICC = insuficiência cardíaca congestiva, MMII = membros inferiores, D = desordem, OA = osteoartrose, HPB = hiperplasia prostática benigna.
Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

Oitenta e quatro (49,1%) pacientes não tinham referência a nenhuma comorbidade em prontuário. Outras doenças encontradas (em menos de 3 pacientes cada) foram: gota, psoríase e dermatite seborréica, poliglobulia, doença de Parkinson, bronquiectasia (não atribuída à AR), outros transtornos psiquiátricos, infecção recorrente do trato urinário, doença cerebrovascular.

A Tabela 6 mostra a relação entre histórico de internação hospitalar com ou por AR e presença de MExA.

TABELA 6 – Relação entre internação hospitalar com AR e presença de MExA, em número de pacientes.

Internação hospitalar com AR	Com MExA (%)	Sem MExA (%)	Total
Sim (%)	19 (51,4%)*	18 (48,6%)	37 (100%)
Não (%)	48 (35,8%)	86 (64,2%)	134 (100%)
Total	67	104	171

Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

* sem significância estatística (p=0,08)

As tabelas 7, 8, 9 e 10 mostram a associação entre sexo e presença de MExA, nódulos reumatóides, acometimento pleural e pericárdico, respectivamente.

TABELA 7 – Relação entre sexo e presença de MExA, em número de pacientes.

Sexo	Com MExA	Sem MExA	Total
Masculino (%)	17 (44,7%)*	21 (55,3%)	38 (100%)
Feminino (%)	50 (37,6%)	83 (62,4%)	133 (100%)
Total	67	104	171

Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

* sem significância estatística (p=0,42)

TABELA 8 – Relação entre sexo e presença de nódulos reumatóides subcutâneos, em número de pacientes.

Sexo	Com nódulos	Sem nódulos	Total
Masculino (%)	9 (23,7%)*	29 (76,3%)	38 (100%)
Feminino (%)	15 (11,3%)	118 (88,7%)	133 (100%)
Total	24	147	171

Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

* estatisticamente significativo (p=0,05)

TABELA 9 – Relação entre sexo e acometimento pleural em AR, em número de pacientes.

Sexo	Com acometimento pleural	Sem acometimento pleural	Total
Masculino (%)	3 (7,9%)*	35 (92,1%)	38 (100%)
Feminino (%)	1 (0,8%)	132 (99,2%)	133 (100%)
Total	4	167	171

Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

* estatisticamente significativo (p=0,01)

TABELA 10 – Relação entre sexo e acometimento pericárdico, em número de pacientes.

Sexo	Com acometimento pericárdico	Sem acometimento pericárdico	Total
Masculino (%)	1 (2,6%)*	37 (97,4%)	38 (100%)
Feminino (%)	2 (1,5%)	131 (98,5%)	133 (100%)
Total	3	168	171

Fonte: SAME, HU/UFSC. Florianópolis, SC, 2002.

* sem significância estatística (p=0,64)

6. DISCUSSÃO

A seleção dos pacientes foi feita por conveniência, de maneira transversal, pela facilidade de obtenção dos dados, baixo custo e limitação temporal. O diagnóstico de AR dos pacientes em estudo foi confiado porque foram todos realizados por médico reumatologista, presumidamente correto.

Classicamente está descrita em literatura a proporção mulher:homem com AR de 3:1, e a faixa etária média de início da doença sendo entre 35-50 anos.²⁰ No presente estudo, a proporção se manteve cerca de 3:1 (mulher:homem) e a idade média de início de $47,4 \pm 14,5$ (desvio-padrão) anos esteve dentro do intervalo citado.

No grupo de 54 pacientes que não tinham dados sobre o momento do diagnóstico inicial, a idade de início da doença calculada a partir da primeira referência em prontuário é, em tese, maior do que se fosse calculada a partir da data real de diagnóstico (informação objetiva que mais se aproximaria do “início de doença”). Porém foi pouca a diferença entre idade no diagnóstico inicial e idade na data da primeira referência (idade “máxima”): $46,7 \pm 15,0$ e $48,7 \pm 13,2$ respectivamente. Tomando-se isto em consideração, foram estudadas associações entre as variáveis “idade no diagnóstico” e “tempo de doença” com outras, sem divisão em grupos com ou sem data de diagnóstico inicial correta.

A idade ao diagnóstico neste estudo mais alta do que o descrito em literatura pode ser explicada ainda pela possibilidade de os pacientes já terem a doença de longa data sem terem sido diagnosticados.

A internação hospitalar em pacientes com AR, neste estudo em 21% dos pacientes, é um fator importante associado a aumento da mortalidade por AR.¹⁰

Um dos objetivos deste trabalho era avaliar a presença de MExA nos pacientes com AR, principalmente por ela estar relacionada ao aumento, ainda maior, da mortalidade.⁷ Deve-se ponderar a prevalência de cada tipo de manifestação encontrada devido à metodologia aqui empregada – dependente de dados secundários (e não direta aferição dos eventos) e pela não padronização dos registros contidos em prontuário e condutas diagnósticas. Algumas das MExA podem não ter sido realmente manifestação de AR, e algumas manifestações ocorridas nos pacientes podem não ter sido notificadas.

Como já exposto na introdução, a comparação da frequência de MExA encontrada em diferentes estudos é limitada pela ausência de critérios uniformes e por diferenças metodológicas de investigação e seleção.¹⁵ Encontrou-se uma prevalência de 47% dos pacientes internados por AR¹⁶; 40,9% entre 587 pacientes italianos de centros de referência secundária e terciária⁴⁵; em 33,8% de 65 pacientes acompanhados em ambulatório de hospital em Campinas²³; em 38% de 112 pacientes atendidos consecutivamente em clínica de Santiago do Chile⁴⁶. Numa pesquisa em pacientes indianos com AR, apenas 3% deles apresentaram MExA¹⁴, fato que pode ser explicado pelo baixo tempo médio de doença da população estudada – 2,4 anos.

No nosso estudo, 39,2% dos pacientes apresentaram alguma MExA ao longo da evolução da doença. Essa taxa, semelhante a de outros trabalhos, pode ser explicada por se tratar também de pacientes atendidos em centro de saúde de nível secundário e terciário.

Além disso, os pacientes estudados contribuíram com anos-doença de maneira heterogênea: os que têm maior tempo têm maiores chances de apresentarem MExA. O tempo médio de doença (6 anos) foi, no geral, pequeno quando comparado ao dos pacientes de outros trabalhos, apesar de aqui 13% dos pacientes terem 11 anos ou mais de AR. Este último dado, em parte, justifica-se pelo incremento do número de pacientes reumatológicos ter ocorrido mais recentemente no serviço, com o aumento do número de reumatologistas do HU.

No presente estudo o FR positivo foi o principal fator associado à presença de MExA, associação próxima ao limite da significância estatística ($p=0,07$). A soropositividade para FR é também é um fator preditivo do curso da doença bastante destacado.^{3, 24, 26, 47}

As MExA são particularmente freqüentes em doença grave e ativa.¹⁰ No entanto, aqui não foi avaliada a presença de atividade inflamatória no momento de aparecimento de MExA também pela dificuldade em se obter tais informações de maneira uniforme. O grau funcional e de incapacidade (importantes fatores prognósticos e associados a MExA³⁵) foram desconsideradas, pois não são utilizados questionários de avaliação de capacidade funcional como o HAQ (*Stanford Assessment Questionnaire*) ou classificação segundo critérios de Steinbrocker³⁸ rotineiramente no serviço.

São também citados outros fatores preditivos de MExA, dentre os fatores que também identificam aumento de mortalidade. Exemplos: FAN+ e presença de nódulos reumatóides nos 2 primeiros anos após o diagnóstico inicial de AR.¹⁵ Aqui, não houve associação

significativa entre FAN e MExA, e não se conseguiu estabelecer em qual momento da evolução da doença houve o aparecimento dos nódulos reumatóides.

Turesson obteve uma incidência acumulada de MExA de 7,9% em coorte de nível hospitalar ao longo de 4,5 anos. Foi um estudo com controle de diversas variáveis e critérios rígidos de diagnóstico de MExA, valendo-se de biópsias, e apenas consideradas as clinicamente evidentes: pericardite/pleurite, síndrome de Felty, vasculite cutânea, neuropatia, esclerite, glomerulonefrite. Nem mesmo doença pulmonar intersticial foi considerada. A idade média de aparecimento das MExA foi de 70 anos, sem associação com tempo de doença.¹⁰ Aqui, a idade média ao fim do estudo ainda é de 53,3 anos.

Nódulo subcutâneo foi a manifestação mais freqüentemente encontrada, como em outros artigos.^{10, 26, 45, 46} Estiveram também presentes manifestações com importante comprometimento clínico, como DPI, úlceras de MMII, pioderma gangrenoso, neuropatias, esclerite, pericardite. Outras apenas evidentes em exames complementares: derrame pericárdico, trombocitose, bloqueio cardíaco, entre outras.

Apesar de bem descritas em literatura, não foram encontradas síndrome de Felty, amiloidose e bronquiolite. As 2 últimas necessitam de biópsia para diagnóstico, e podem passar despercebidas como manifestações de outras doenças.⁷

Independentemente do tipo de MExA, a sua presença é tida como associada a pior prognóstico, entendido como maior incapacidade funcional, mortalidade aumentada e associação com outras MExA. Alguns tipos têm se associado de diferentes maneiras.^{7, 33, 36} Entretanto, em um estudo prospectivo, não foi encontrado incremento na mortalidade em pacientes que apresentaram como MExA nódulos subcutâneos, síndrome de Sjögren ou fenômeno de Raynaud isoladamente, em relação aos com AR sem MExA.⁴⁸

É citado que os sintomas *sicca* ocular ou oral são referidos por 18-25% e 6-53% dos pacientes com AR, respectivamente. Esses sintomas podem estar isolados ou compor uma síndrome de Sjögren secundária (SS), considerada uma MExA. Porém, tais queixas algumas vezes se associam ao uso de medicação xerogênica.⁴⁹ Eles geralmente se relacionam com a atividade da doença e estado de saúde, mas não com a duração e o número de articulações envolvidas.⁴⁹ Na nossa casuística, seis (3,5%) pacientes apresentaram SS ou ceratoconjuntivite *sicca*.

Envolvimento pleural, vasculite e pericardite são mais comuns em homens com AR, mas a proporção de homens e mulheres com outras MExA é similar^{15, 31}. Aqui também não houve

associação significativa entre MExA (genericamente) e sexo. Porém, houve associação significativa entre doença pleural e nódulos subcutâneos com sexo masculino.

Outros sinais de doença sistêmica, indicativos também de pior prognóstico, são perda ponderal importante e osteoporose.¹⁵ Nenhum dos dois foi sistematicamente avaliado por este estudo. Mas havia referência à osteoporose em 14,6% dos pacientes. A osteoporose se relaciona principalmente à própria doença e ao uso de corticosteróide.⁷

Quanto ao FAN, os resultados positivos não são significantes. Turesson também considera, com qualquer uma das técnicas, um resultado verdadeiramente positivo se maior do que 1:64, ou se for mulher com mais de 60 anos, 1:256. Aqui, os pacientes com FAN acima de 1:160 não apresentaram MExA.¹⁵

A mortalidade aumentada na AR tem como causa direta, em grande parte, alguma comorbidade, principalmente doença cardiovascular.^{10, 35} No presente estudo, muitos pacientes apresentaram fatores de risco maiores para doença aterosclerótica: HAS (26,3%), DM (18%), dislipidemia/obesidade (14,6%). Já apresentavam insuficiência coronariana 4,6% dos pacientes, 3% ICC e 4% valvopatia.

Em um estudo de coorte histórico comparando a mortalidade de grupos com AR, um com vasculite sistêmica e outro sem, ela era principalmente devido à idade avançada, ficando o risco relativo ajustado em 1,34 para o grupo com vasculite. Este mesmo estudo questionou se o aumento da mortalidade fosse pela artrite mais grave (associada à vasculite), e não pela própria vasculite; ou mesmo que os casos com vasculite reumatóide fossem uma entidade distinta que contribuísse com a mortalidade. Também não houve diferença na mortalidade entre os pacientes com acometimento de órgãos internos, possivelmente por um efeito benéfico obtido com o tratamento imunossupressor e citostático nos pacientes com vasculite reumatóide e envolvimento de órgãos internos, diminuindo a mortalidade. Isso coloca em discussão qual a real contribuição e de que maneira as MExA se associam ao incremento na mortalidade. E por outro lado, revela a dificuldade em se isolar os fatores que podem predizer a evolução da doença.⁴⁰

A presença de comorbidades na AR é bastante comum, com maior frequência nos pacientes com baixo nível de educação formal. O achado de mortalidade aumentada na AR, com a grande maioria das mortes atribuída a outras causas, sugere que comorbidades de outras condições com AR podem ocorrer em maiores níveis do que na população em geral.⁴¹

A análise de comorbidades deve levar em conta o viés de Berkson, ou seja, que pacientes hospitalizados ou consultando um médico por alguma razão tendem a “aprender” mais sobre uma segunda condição do que indivíduos na população em geral. Contudo, dados de uma pesquisa indicam que pessoas com artrite referem outras doenças cerca de 3 vezes mais do que a população geral, fato não explicado pela idade. No mesmo artigo, apenas 25% das pessoas que referem “artrite simétrica” não referem nenhuma outra condição, enquanto que 34,4% referem hipertensão e outras doenças cardiovasculares, comparados aos 9,1% da população entre 18-64 anos sem queixa de artrite. Mesmo que explicado pelo viés de Berkson, esse achado importante pode explicar, em parte, o aumento da mortalidade em AR.⁴¹

Dessa forma, os 46 pacientes (28,6%) do nosso estudo que apresentaram MExA mais FR e os pacientes com comorbidades importantes têm pior prognóstico de AR, tendendo a apresentar morte precoce e incapacidade funcional significativa.

Cada um dos inúmeros fatores citados no trabalho deve ainda ser avaliado quanto a sua real capacidade de prever o curso grave de AR. Os dados disponíveis em literatura científica ainda são insuficientes para mensurar o valor de cada um.

7. CONCLUSÕES

1. A prevalência de mulheres entre os pacientes com Artrite Reumatóide (AR) estudados é três vezes maior do que de homens.
2. A maioria dos pacientes atendidos procede da Grande Florianópolis e é da cor branca.
3. A idade média no diagnóstico inicial de AR é de 47,3 anos.
4. A proporção de pacientes que apresentaram manifestação extra-articular (MExA) é de 39,2%, semelhante a outros estudos realizados também em serviços de referência.
5. MExA está associada significativamente a fator reumatóide positivo e doença com mais de 11 anos ou mais de duração.
6. Nódulo reumatóide subcutâneo é a MExA mais comum, e assim como o acometimento pleural, também está associado ao sexo masculino.
7. Comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, osteoporose, obesidade, osteoartrose e gastropatia são freqüentes nos pacientes com AR.

8. REFERÊNCIAS

1. Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. 2 ed. Londres, Reino Unido: Mosby; 1998.
2. Lipsky PE. Artrite reumatóide. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper KL, et al., editores. Harrison - Medicina Interna. 14 ed. Rio de Janeiro: Ed McGraw-Hill; 1998. p. 1996-2004.
3. McCarty DJ, Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. 12 ed. Filadélfia, EUA: Lea & Febiger; 1993.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-324.
5. Ciconelli RM, Sato EI. Artrite reumatóide: epidemiologia e etiopatogenia. *Sinopse de Reumatologia* 2001;3(2):27-30.
6. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):328-346.
7. O'Gradaigh D, Watts RA, Scott DGI. Extra-articular features of rheumatoid arthritis. In: Firestein G, Panayi G, Wollheim F, editores. *Rheumatoid arthritis: frontiers in pathogenesis and treatment*. Nova Iorque, EUA: Oxford University Press; 2000. p. 227-242.
8. Spector TD. Rheumatoid arthritis – epidemiology of rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:513-537.
9. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy, editor. *Kelley's textbook of rheumatology*. 6 ed: WB Saunders Co; 2001. p. 921-965.
10. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999;38:668-674.
11. Kowalski SC. Artrite reumatóide: manifestações clínicas. *Sinopse de Reumatologia* 2001;3(2):31-41.

12. Hellmann DB, Stone JH. Arthritis & musculoskeletal disorders. In: Tierney LM, Jr, McPhee SJ, Papadakis MA, editores. *Current - Medical Diagnosis & Treatment* 2002. 41 ed. Nova Iorque, EUA: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2002. p. 853-860.
13. Cohen MG. Extra-articular manifestations are uncommon in southern Chinese with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32(3):209-211.
14. Agrawal V, Usha, Goel SC, Gupta RM. A probable explanation for mild extra-articular manifestations in Indian patients of rheumatoid arthritis: a preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol* 1998;41(3):297-301.
15. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U, Truedsson L, Sturfelt G. Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:358-364.
16. Jónsson T, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Steinsson D, Geirsson AJ, Jónsson H, et al. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:372-375.
17. Marques J, Neto, Gonçalves H, Langen L, Cunha M, Radominski S, Oliveira S, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1993;33(5):169-173.
18. Alarcón GS. Epidemiologia de las enfermedades reumaticas en america latina. *Bol Of Sanit Panam* 1986;101(4):309-327.
19. Pereira IA. Níveis de prolactina em pacientes com artrite reumatóide [Dissertação de Mestrado]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 1998.
20. Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. 13 ed. Media, EUA: Williams & Wilkins; 1997.
21. Rosenberg AE. Artrite Reumatóide. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editores. *Robbins: patologia estrutural e funcional*. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1996. p. 1129-1133.
22. Hellier JP, Eliaou JF, Daurès JP, Sany J, Combe B. HLA-DRB1 genes and patients with late onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:531-533.
23. Bértolo MB, Costallat LTV, Persoli LB, Costa FF. Alelos HLA-DRB1 e o prognóstico da artrite reumatóide em pacientes brasileiros. *Rev Bras Reumatol* 2001;41(3):151-156.
24. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998;27:18-24.

25. Harris ED, Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy, editor. Kelley's textbook of rheumatology. 6 ed: WB Saunders Co.; 2001. p. 967-1000.
26. Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8(3):151-177.
27. Kaye BR, Kaye RL, Bobrove A. Rheumatoid nodules - review of the spectrum of associated conditions and proposal of a new classification, with a report of four seronegative cases. *Am J Med* 1984;76:279-292.
28. Marques JF, Neto, Barbosa EFB, Barbosa EE, Samara AM. Acometimento oftálmico na artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 1983;23(5):179-182.
29. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24(4):242-254.
30. Shannon TM, Gale ME. Noncardiac manifestations of rheumatoid arthritis in the thorax. *J Thorac Imaging* 1992;7(2):19-29.
31. Corrao S, Salli L, Arnone S, Scaglione R, Amato V, Cecala M, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *Eur Heart J* 1995;16:253-256.
32. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in RA. *Arthritis Rheum* 1995;38:242-247.
33. Weyand CM, Goronzy JJ. Prognosis in rheumatoid arthritis: applying new technologies to old questions [editorial]. *J Rheumatol* 1993;20(11):1817-1820.
34. Wolfe F. 50 years of antirheumatic therapy: the prognosis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1990;17(22):24-32.
35. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481-494.
36. van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. *J Rheumatol* 1993;20(8):1288-1296.
37. Ciconelli RM. Artrite Reumatóide: tratamento. *Sinopse de Reumatologia* 2001;3(2):42-48.
38. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35(5):498-502.

39. Sany J. Clinical and biological polymorphism of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(11):59-61.
40. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JMW. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39(2):266-271.
41. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously - predictive markers, socioeconomic status and comorbidity [editorial]. *J Rheumatol* 1986;13(5):841-845.
42. Leigh JP, Fries JF. Mortality predictors among 263 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18(9):1307-1312.
43. Ferreira MDA, Yoshinari NH, Laurindo IMM. Análise quantitativa radiográfica de mãos de pacientes com artrite reumatóide: progressão das alterações radiográficas comparando diferentes métodos de avaliação. *Rev Bras Reumatol* 2000;40(2):71-76.
44. Queiroz MV. Avaliação da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 1993.
45. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:213-217.
46. Massardo L, Aguirre V, García ME, Cervilla V, Nicovani S, González A, et al. Clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(3):203-213.
47. Corbett M, Dalton S, Young A, Silman A, Shipley M. Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *Br J Rheumatol* 1993;32:717-723.
48. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJW, Maini RN. Factors predicting the prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:7-13.
49. Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axéll T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:415-422.
50. Kroot EJJA, de Jong BAW, van Leeuwen MA. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1831-1835.

51. Young A, Dixey J, Cox. How does functional disability in early rheumatoid arthritis affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 723 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology* 2000;39(6):603-611.
52. Molina JGC, Moreno RT, Gómez JA, Calvo JP, Muñoz RM. Uveítis y artritis idiopática juvenil. *An Esp Pediatr* 2001;54:255-259.
53. Sachet JC, Gonçalves CR, Borba EF, Neto, Levy M, Neto. Caso: Hospital das Clínicas da FMUSP. *Rev Bras Reumatol* 2001;41(2):97-100.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi escrito conforme as normas da resolução nº 001/2001 do colegiado do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

APÊNDICE 1 – Critérios de classificação de AR

(*American College of Rheumatology* – revisão 1988)

1. Rigidez matinal	Rigidez com duração de pelo menos 1 hora antes da melhora máxima.
2. Artrite de três ou mais regiões articulares	Pelo menos 3 articulações com sinovite, observadas pelo médico. As 14 articulações possíveis são (direita ou esquerda): IFP, MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos, MTF.
3. Artrite das articulações das mãos	Pelo menos uma articulação com sinovite dentre punho, MCF ou IFP.
4. Artrite simétrica	Envolvimento simétrico das articulações citadas no item 2.
5. Nódulos reumatóides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras, observadas pelo médico.
6. Fator reumatóide positivo	Demonstração de quantidades anormais de FR sérico por qualquer método que tenha sido positivo em menos de 5% dos controles normais.
7. Alterações radiográficas	Alterações radiográficas típicas de AR em mãos e punhos, devendo incluir erosões ou descalcificação óssea mais intensa na área periarticular

AR = artrite reumatóide; *MCF* = metacarpofalangeanas; *MTF* = metatarsofalangeanas; *IFP* = interfalangeanas proximais.

Com a finalidade de classificação, um paciente tem AR quando preenche pelo menos quatro dos critérios acima. Os critérios 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos seis semanas.

APÊNDICE 2 – Ficha de coleta de dados

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Protocolo de Investigação - "Manifestações Extra-Articulares de AR em Pacientes Atendidos no HU/UFSC"

Nome:_____

No. Prontuário:_____

Proced.:_____

Data Nasc.:_____

Sexo: M F

Cor: B Pard Pr Ind Ignor.

Médico: A B C

Data de diagnóstico de AR _____

OU Data de 1o registro _____

No. de consultas por AR _____

Internações por AR _____

Fator Reumatóide (resultado / data)

FAN (resultado / data)

Registro em Evolução de MExA? S N

MExA: _____

Data de 1o registro _____

Evidência em Exame Complementar / Especializado de MExA? S N

MExA/: _____

Data: _____

Exame _____

Comorbidades: _____

Radiografia (sinais de erosão / data): _____

Data: _____

Pesquisador: _____

Local: _____

APÊNDICE 3 – Critérios para classificação funcional da AR

Classe I: Completamente capaz de realizar as atividades usuais da vida diária (cuidados pessoais, ocupacionais e não ocupacionais)*

Classe II: Capaz de realizar cuidados pessoais e atividades ocupacionais, mas limitado para as atividades não ocupacionais.

Classe III: Capaz de realizar cuidados pessoais usuais, mas limitado para as atividades ocupacionais e não ocupacionais.

Classe IV: Limitado para os cuidados pessoais, ocupacionais e não ocupacionais.

* Cuidados pessoais usuais incluem vestir-se, alimentar-se, tomar banho e toalete pessoal. As atividades não ocupacionais (recreativas) e ocupacionais são de acordo com o desejo do paciente e específicas da idade e do sexo.

TCC
UFSC
CM
0487

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0487

Autor: Reusing Junior, Jo

Título: Manifestações extra-articulares



972812118

Ac. 253636

Ex.1 UFSC BSCCSM